Cyclic adhesion inhibitors

Patent Number: US6127335

Publication date: 2000-10-03

Inventor(s): GOODMAN SIMON (DE); KESSLER HORST (DE); JONCZYK ALFRED (DE); KOPPITZ MARCUS (DE); DIEFENBACH BEATE (DE)

Applicant(s): MERCK PATENT GMBH

Requested Patent: DE19613933

Application Number: US19990155721 19990408

Priority Number (s): DE19961013933 19960406; WO1997EP01657 19970402

IPC Classification: A61K38/12; C07K5/12

EC Classification: C07K7/64, C07K14/75

Equivalents: AU2568897, AU717496, BR9708530, CN1218478, CZ9803203, EP0904285 (WO9738009), B1, ES2183159T, HU9903631, JP2000510102T, KR2000005210, NO984667, PL329154, PT904285T, RU2184121, SK136498, WO9738009, ZA9702843

Abstract

PCT No. PCT/EP97/01657 Sec. 371 Date Apr. 8, 1999 Sec. 102(e) Date Apr. 8, 1999 PCT Filed Apr. 2, 1997 PCT Pub. No. WO97/38009 PCT Pub. Date Oct. 16, 1997The invention concerns cyclopeptides of formula (I): Cyclo-(Arg-Gly-Asp-X-Y) in which X is Cha, Nal, Phe, 2-R1-Phe, 3-R1-Phe, 4-R1-Phe, homo-Phe, Phg, Thi, Trp, Tyr or derivatives of Tyr, whereby the OH group can be etherified by alkyl groups containing 1-18 C-atoms and the amino-acid groups given can also be derivatives, R1 is NH2, NO2, I Br, Cl, F, alkyl with 1-18 C-atoms, Ar, Ar-O or3H, Y is Gly in which the alpha N-atom may be substituted by R2 and/or the alpha C-atom may be substituted by R3 and/or R4, with the provision that Gly has at least one of the substituents specified, Ar is phenyl which may be substituted by one or two of groups NH2, NO2, I, Br, Cl, F, alkyl with 1-6 C-atoms or 3H, R2, R3 or R4, independently of each other, are alkyl with 1-18 C-atoms or R2 and R3 or R3 and R4 together in each case are a branched or unbranched alklyene chain with 3 to 18 C-atoms so that either the alpha N-atom or the alpha C-atom together with the alkylene chain, or the alpha C-atom alone, forms a ring with alkylene chain, whereby, when optically active amino-acid or amino-acid-derivative groups are involved, both the D- and the L-form are included, plus derivatives, in particular the beta -ester of aspartic acid or N-guanidine acyl derivatives of arginine or prodrug as well as their physiologically acceptable salts. These compounds act as integrin inhibitors and may be used particularly for the prophylaxis and treatment of circulatory and angiogenic conditions and microbial infections as well as in tumor therapy.

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**

(10) **DE 196 13 933 A1**

(51) Int. Cl.[6]:
C 07 K 5/12
A 61 K 38/12
C 07 K 1/22

(21) Aktenzeichen: 196 13 933.3
(22) Anmeldetag: 6. 4. 96
(43) Offenlegungstag: 9. 10. 97

DE 196 13 933 A1

(71) Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

(72) Erfinder:
Jonczyk, Alfred, Dr., 64295 Darmstadt, DE;
Goodman, Simon L., Dr., 64286 Darmstadt, DE;
Diefenbach, Beate, Dr., 64289 Darmstadt, DE;
Kessler, Horst, Prof., 85748 Garching, DE; Koppitz, Marcus, Dr., 85748 Garching, DE

(54) Cyclische Adhäsionsinhibitoren

(57) Die Erfindung betrifft neue Cyclopeptide der Formel I

Cyclo-(Arg-Gly-Asp-X-Y) I,

worin
X Cha, Nal, Phe, 2-R^1-Phe, 3-R^1-Phe, 4-R^1-Phe, homo-Phe, Phg, Thi, Trp, Tyr oder Derivate von Tyr, wobei die OH-Gruppe durch Alkylreste mit 1-18 C-Atomen verethert sein kann, und wobei die genannten Aminosäurereste auch zusätzlich derivatisiert sein können,
R^1 NH_2, NO_2, I, Br, Cl, F, Alkyl mit 1-18 C-Atomen, Ar, Ar-O oder ^3H,
Y Gly, wobei das α-N-Atom durch R^2 und/oder das α-C-Atom durch R^3 und/oder R^4 substituiert sein kann, mit der Maßgabe, daß Gly mindestens einfach in der angegebenen Weise substituiert ist,
Ar Phenyl, welches gegebenenfalls ein- oder zweifach durch NH_2, NO_2, I, Br, Cl, F, Alkyl mit 1-8 C-Atomen oder ^3H substituiert sein kann,
R^2, R^3 oder R^4 jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-18 C-Atomen, oder aber R^2 und R^3 oder R^3 und R^4 jeweils zusammen auch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylenkette mit 3 bis 18 C-Atomen, so daß dabei entweder das α-N-Atom und das α-C-Atom zusammen mit der Alkylenkette oder das α-C-Atom allein mit der Alkylenkette einen Ring bildet, bedeuten, wobei, sofern es sich um Reste optisch aktiver Aminosäuren und Aminosäurederivate handelt, sowohl die D- als auch die L-Formen eingeschlossen sind, und Derivate, insbesondere Asparaginsäure-β-ester oder N-Guanidin-acyl-Derivate des Arginins, Prodrugs, sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze. Diese Verbindungen wirken als Integrin-Inhibitoren und können ...

DE 196 13 933 A1